

ÉCOLE VÉTÉRINAIRE NATIONALE D'ALFORT

Année 1933

N° 9

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933

PAR

Pierre ARKWRIGHT

Né le 3 Décembre 1908, à VILLECRESNES (Seine-et-Oise)

De l'Antivirusthérapie et de ses Applications en Médecine Vétérinaire

JURY

Président : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET.
M. VERGE.

} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
naire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRERES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

**DE L'ANTIVIRUSTHÉRAPIE
ET DE SES APPLICATIONS
EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE**

ÉCOLE VÉTÉRINAIRE NATIONALE D'ALFORT

Année 1933

N° 9

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933

PAR

Pierre ARKWRIGHT

Né le 3 Décembre 1908, à VILLECRESNES (Seine-et-Oise)

De l'Antivirusthérapie
et de ses Applications
en Médecine Vétérinaire

JURY

Président : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET.
M. VERGE.

} Professeurs à l'Ecole Nationale Vétéri-
naire d'Alfort.

PARIS

VIGOT FRERES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1933

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootchnie et économie rurale.....	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale..	{ DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale...	
	VERGE.

Professeur agrégé : M. LESBOUYRIES

Chef de travaux agrégé : M. SIMONNET

Chefs de travaux :

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), GORET, VALADE, BRION, BERTHELON.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VERGE

En témoignage de notre sincère
gratitude pour la grande bienveil-
lance qu'il n'a cessé de nous témoi-
gner.

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE D'ALFORT

PREMIÈRE PARTIE

Antivirusthérapie en général

CHAPITRE PREMIER

Principe de l'immunité locale

Malgré le nombre d'années écoulées depuis la découverte des vaccins microbiens, on discute encore à l'heure actuelle le mode d'action des divers vaccins employés. De nombreuses hypothèses ont vu le jour, la plupart se sont effondrées devant les faits, celles qui sont demeurées se complètent plus qu'elles ne s'opposent. Aucune ne s'est imposée de façon définitive.

A. — MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ACTIVE

a) *Théorie de Pasteur.* — JENNER, le premier, par l'inoculation préventive du cow-pox contre la variole humaine, utilisa scientifiquement la vaccination. PASTEUR la réalisa par des virus artificiellement atténués (1880) et fournit une hypothèse sur le mécanisme de l'immunité réalisée. Pour lui le microbe du choléra des poules, pullulant dans les humeurs, consomme les substances nécessaires à son développement, la mort du sujet survient cependant avant que celles-ci soient complètement disparues, dans l'infection légère, au contraire, les substances nutritives disparaissent avant la mort du sujet et se renouvelant lentement les micro-organismes succombent, le sujet guéri est immunisé.

L'immunité acquise est donc pour PASTEUR une immunité par épuisement.

b) *Théorie de l'addition ou de Chauveau.* — La théorie de PASTEUR combattue particulièrement par CHAUCHEAU, est aujourd'hui complètement abandonnée.

Pour CHAUCHEAU l'immunité est due à l'addition dans l'organisme de substances nouvelles produites au cours de l'infection et qui s'opposent à la repullulation des germes sur le même terrain. Ces substances spéciales sont élaborées par les microbes ou leurs toxines et elles empêchent le réensemencement du milieu par le même microbe.

c) *Théorie cellulaire.* — FODOR (1886) et NUTTAL (1888) ont montré que le sérum défibriné est bactéricide, le sérum des sujets vaccinés est plus bactéricide que le sérum des animaux neufs, il contient d'après BUCHNER des « alexines » auxquelles est dévolu ce pouvoir inhibiteur. Pour METCHNIKOFF et ses élèves l'acte phagocytaire est à la base de l'immunité. Avant eux, le rôle du phagocyte avait déjà été étudié, entre autres par LIEBERKUHN, RECKLUNGHUSEN, COHNHEIM...

Le phagocyte digère les cellules ou les microbes, suivant la nature de l'élément étranger, les microphages ou les macrophages interviendront principalement, ils percevront auparavant des sensations chimiotactiques pour les diriger vers les endroits attaqués.

Normalement, les leucocytes sont repoussés par le microorganisme, « la vaccination change le signe de la chimiotaxie ».

La bactérie est ensuite digérée par différents ferments : macrocytase, microcytase.

Le phénomène de lyse peut être extracellulaire, le sérum contiendrait des anticorps spécifiques capables de détruire les bactériidies (phénomène de PFEIFFER).

Pour METCHNIKOFF, BORDET, la transformation des vibrios cholériques dans le péritoine est due à l'action d'une cytase (alexine de BUCHNER) que l'on trouve chez tous les animaux et à l'action d'une fixatrice ren-

contrée seulement chez les sujets immunisés. Ces deux substances proviendraient d'après eux d'une destruction de globules blancs dans le péritoine.

L'immunité est donc liée au phagocyte et à ses produits de désintégration.

Le sérum contient des substances spécifiques appelées stimulines, qui augmentent la phagocytose, elles agissent en rendant les microbes plus phagocytés. Ces stimulines, DOUGLAS et WRIGHT les appelèrent des opsonines.

Les opsonines existent dans les sérums normaux, elles augmentent chez les sujets vaccinés. On a pu d'ailleurs conclure que la résistance de l'organisme était proportionnelle à leur augmentation et établir un index opsonique pour juger de l'immunité.

d) *Théorie humorale*. — Parallèlement à la théorie cellulaire s'ébauchait la théorie humorale. Les premières recherches sur les propriétés des sérums sont dues à FODOR, NUTTAL, BUCHNER.

RICHTER et HÉRICOURT (1888) montrèrent que le sérum des chiens vaccinés contre le staphylocoque pyogène confère aux lapins auxquels il est injecté l'immunité contre les mêmes microbes.

Les propriétés des sérums furent ensuite étudiées par BEHRING, NISSEN, KATASATO, CHARRIN et ROGER.

« Toutes les propriétés spécifiques des immun-sérums résultent de la formation, dans l'organisme inoculé, de substances nouvelles, propres à chaque espèce microbienne, d'anticorps abondamment déversés dans les humeurs au cours de l'infection et persistant un temps variable après le retour à la santé. Ce ne sont donc point les phagocytes qui constituent les facteurs essentiels de l'immunité, mais les agglutinines, les pré-

cipitines, les lysines et les antitoxines, décelables *in vitro* dans les sérums et transmissibles aux sujets normaux ».

e) *Bactériolyse et hémolyse*. — BORDET, étudiant l'action du sérum anticholérique frais sur les vibrions cholériques, reproduisit *in vitro* le phénomène de PFEIFFER. Le sérum contiendrait trois substances qui agissent sur les vibrions : une substance agglutinante, une substance bactéricide normale, l'alexine ou cytase et une substance résistant à la chaleur et au vieillissement. Isolée, l'alexine est peu active. Il est nécessaire, d'après BORDET, que les germes soient sensibilisés à l'action de l'alexine par la substance thermostable que BORDET qualifia de préventive.

Les sérums normaux frais dissolvent les globules rouges provenant d'espèces différentes, chauffés à 55° ils perdent cette propriété. Par conséquent, l'hémolyse nécessite l'action de deux substances : l'une thermostable appelée substance intermédiaire, l'autre complémentaire de la précédente appelée complément (alexine de BUCHNER). L'inoculation répétée d'hématies d'autres espèces engendre chez les animaux, des anticorps spécifiques. L'hémolyse par le sérum des animaux préparés résulte de l'action de deux substances : une, spécifique, appelée sensibilisatrice par BORDET (ambocepteur de METCHNIKOFF), l'autre correspondant à l'alexine de BUCHNER et au complément d'EHRlich.

Alexine. — Le sérum frais a des propriétés alexiques qui disparaissent sous l'influence de divers agents physiques ou chimiques : chaleur, lumière, alcalis, acides... L'alexine dialysée se sépare en deux fractions : les globulines et l'albumine.

L'alexine se fixe sur les globules rouges et les microbes par l'intermédiaire de la sensibilisatrice.

B. — INSUFFISANCE DES THÉORIES PRÉCÉDENTES

Jusqu'en ces dernières années, seules les deux grandes théories humorale et cellulaire cherchaient à expliquer le mécanisme de l'immunité. Cependant certains faits cadrent mal avec la théorie.

a) Divers microbes englobés par les leucocytes ne sont pas digérés donc ne sont pas détruits. Le phagocyte ne joue plus alors un rôle d'inhibition mais un rôle de dissémination. Ces faits sont frappants dans la tuberculose, la méningococcie, le rouget (tuberculose généralisée, septicémie gonococcique). Donc, la phagocytose n'est pas synonyme d'immunité.

b) « Les sujets tuberculeux, écrit BESREDKA, les chevaux morveux possèdent des anticorps en grande quantité, ils ne s'en acheminent pas moins vers une mort certaine. » Donc la présence d'anticorps spécifiques ne signifie point immunité.

c) Bien plus, il existe une immunité sans anticorps : variole, vaccine, dysenterie.

CHVOSTEK a montré que le sujet vacciné contre le bacille de SHIGA conserve une immunité durable cependant son sérum agglutine mal et ses propriétés antitoxique et bactériolytique sont inconstantes.

Par ailleurs, BESREDKA a montré que le pouvoir agglutinant du sérum d'animaux inoculés passe par un maximum puis revient rapidement à la normale, cependant l'immunité réalisée demeure aussi solide.

Par conséquent, la présence d'anticorps ou leur absence dans un sérum ne permet pas de préjuger de l'état d'immunité d'un sujet d'une façon certaine.

C. — THÉORIE DE L'IMMUNITÉ LOCALE

BESREDKA s'est attaché à la question et en ces dernières années il a apporté une conception toute nouvelle du mécanisme de l'immunité acquise. Ses études portèrent tout d'abord sur la fièvre charbonneuse du cobaye. On sait que cet animal est réfractaire à toute tentative de vaccination alors qu'elle réussit généralement bien chez nos grandes espèces domestiques.

Après les travaux de PASTEUR sur l'étiologie du charbon il était généralement admis que l'infection naturelle s'opérait exclusivement par la voie digestive. Cependant DAVAINÉ émit l'hypothèse que la peau pouvait éventuellement constituer une porte d'entrée à l'infection. A l'appui de sa théorie, il reproduisit d'ailleurs sur le cobaye la pustule classique de l'homme.

BESREDKA étudia la réaction de la peau à l'égard des vaccins charbonneux. La peau étant rasée il applique des pansements avec le premier vaccin pasteurien, il y a dans les jours qui suivent une réaction inflammatoire qui rétrocede rapidement puis tout rentre dans l'ordre. L'expérience est faite ensuite sur deux sujets, l'un précédemment traité par le premier vaccin, l'autre neuf. Celui-là seul résiste, il a donc acquis un certain degré d'immunité, et par la suite l'application de virus non atténué produira une forte réaction inflammatoire mais le sujet survivra.

La vaccination du cobaye contre la bactériémie charbonneuse est donc réalisable.

Quels éléments entrent en jeu pour assurer une telle immunité ? La recherche des anticorps spécifiques ne donne rien, le sang ne possède pas de propriétés préventives. BESREDKA conclut que le rôle mécanique, passif, attribué à la peau est un rôle incomplet et qu'à sa structure complexe correspondent des fonctions complexes.

Pour lui la bactériémie a une affinité pour un organe de prédilection — la peau — où elle peut se développer, se multiplier et sécréter des toxines. La bactériémie en dehors d'elle devient un germe saprophyte. C'est par la peau que le cobaye périt. Le charbon n'est donc pas une maladie septicémique, cette septicémie n'est que secondaire, c'est la cuti-infection qui est primitive. L'infection et la vaccination sont intimement unies, le même organe est à la base de leur élaboration. Le sujet ainsi vacciné acquiert une immunité générale conditionnée par deux facteurs :

- a) cuti-immunité acquise par la vaccination;
- b) état réfractaire des autres organes.

D'où la trinité de BESREDKA : cuti-infection — cuti-vaccination — cuti-immunité.

On peut en effet injecter des doses mortelles de culture charbonneuse à un cobaye, il ne sera nullement incommodé si le tégument n'est pas touché.

Toutes les injections intrapéritonéales, intratrachéales... déterminaient autrefois une septicémie mortelle parce que la peau était primitivement lésée. Si l'on porte directement le virus dans le sang, le péritoine... le cobaye reste indemne, on peut même injecter des bactériémies dans le tissu conjonctif sous-cutané. C'est ce que PLOTZ a réalisé dans une expérience remarquable, il introduisit dans le tissu conjonctif des ampoules scellées contenant des doses mortelles de virus lorsque la plaie est cicatrisée il brise l'ampoule, aucun cobaye ne meurt. Si la peau n'est pas cicatrisée, il y aura souillure de la plaie et infection mortelle.

Le cobaye peut ingérer impunément des bactériémies, mais dans aucun cas il n'y aura d'immunité, le sujet éprouvé par la suite se comportera comme un sujet neuf — l'hémo-culture est positive — une solution de continuité du tégument déterminera la mort.

« En résumé — écrit BESREDKA — la voie cutanée

seule est apte à conférer une immunité réellement solide, en d'autres termes la bactériodie obéit au principe en vertu duquel l'immunisation suit de très près l'infection, ce sont les mêmes cellules que nous appelons réceptives qui font les frais de l'une et de l'autre. »

Cette notion de cellule réceptive est à la base de l'immunité locale. Chaque fois que nous serons en présence d'un agent toxique ou infectieux, demandons-nous — écrit BESREDKA — non seulement si l'animal est sensible, mais encore s'il ne possède pas un organe particulièrement réceptif et si en vaccinant électivement cet organe on n'arriverait pas à immuniser l'organisme tout entier.

Nous distinguerons ainsi des cuti-infections (charbon, affections à streptocoques et à staphylocoques, vaccine), des entéro-infections (dysenterie, états typhoïdes, choléra), des affections nerveuses (rage, encéphalites). Les affections à streptocoques et à staphylocoques, si varié qu'il paraisse en être le siège, ont toutes une même origine : la cuti-infection.

Chaque bacille a un organe de prédilection et il est difficile de l'arrêter dans sa marche vers cet organe. Si nous injectons une culture du bacille de SHIGA dans le système circulatoire d'un sujet sensible, il n'y a pas comme on pourrait le croire septicémie mortelle, macroscopiquement seul l'intestin est lésé.

Le sang, les organes, l'urine restent stériles ; le duodénum, l'intestin, la vésicule biliaire donnent des cultures pures.

Suivant la porte d'entrée, l'infection sera plus ou moins difficile à réaliser mais chaque fois qu'il y aura infection ce sera une entéro-infection et là encore nous retrouvons la trinité de BESREDKA : entéro-infection, entéro-vaccination, entéro-immunité.

D. — MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ LOCALE

Si nul ne conteste aujourd'hui la portée générale et les applications pratiques de l'immunisation locale, l'unanimité ne s'est pas faite sur son mécanisme.

Pour BESREDKA et ses collaborateurs le mécanisme de l'immunité locale repose sur la désensibilisation des organes réceptifs. Il y a diminution de l'affinité de l'organe sensible pour le virus spécifique, les cellules dépouillées de leur réceptivité n'entrent plus en contact avec le virus, les globules blancs et les cellules du système réticulo-endothélial exercent alors leur action phagocytaire. Cette désensibilisation spécifique des cellules réceptives est due à une substance mise en liberté lors de la dislocation des microbes par le leucocyte et que BESREDKA a appelé antivirüs. Ce sont les propriétés de cet antivirüs que nous allons décrire dans le chapitre suivant. Le Professeur J. BORDET s'est fait le défenseur des théories classiques vis-à-vis des microbes pathogènes, la phagocytose représente l'influence protectrice indispensable et vraiment décisive, la guérison d'une infection comporte toujours une phagocytose active, laquelle fait défaut dans les infections dont l'issue est fatale. La phagocytose se fait toujours mieux dans l'espèce la plus résistante, mieux chez le sujet vacciné que chez le sujet neuf.

Les anticorps interviennent également pour rendre les microbes plus phagocytables, ils sont répartis dans les humeurs; l'immunité acquise est donc généralisée à tout l'organisme, en s'adressant à l'organe sensible les humeurs sont vivement sollicitées et réagissent par une abondante production d'anticorps.

Au total, la véritable immunité acquise résulte toujours d'un processus général où le rôle des anticorps reste prépondérant.

Dans son argumentation, le Professeur BORDET n'ex-

plique pas pourquoi le sérum d'un sujet vacciné localement ne contient pas d'anticorps et c'est là cependant le point capital de la théorie de BESREDKA.

D'autres auteurs ont adopté cette conception et ont cherché à mettre en évidence des anticorps. GRYSEZ et GERNEZ, en 1923, montrèrent que l'injection intradermique d'hématies de chèvre chez le lapin produit une augmentation des hémolysines; plus tard, GERNEZ montra que le simple pansement d'hématies détermine une réaction humorale.

En est-il de même lors de cuti-immunisation ? GRATIA, en 1924, rencontre des agglutinines et des anticorps neutralisants dans le sérum de cobayes cutivaccinés contre le charbon, avec RHODES il montre que les propriétés humérales du cobaye cutivacciné contre le vibron cholérique ne diffère en rien du cobaye immunisé par toute autre voie.

D'après ces auteurs, si aujourd'hui il y a une immunité sans anticorps, cela tient tout simplement à l'insuffisance de nos méthodes d'investigation. Le mode d'introduction du vaccin influe sur la formation d'anticorps, il y a des différences de degré et non de nature. « A vrai dire, écrit le Docteur E. RENAUX, la quantité d'anticorps est moins considérable que chez la plupart des sujets qui sont vaccinés par la voie sous-cutanée, mais ce n'est pas la quantité d'immunisines qui importe, mais la constatation de leur présence.

CHAPITRE II

Les antivirus

A. — ETUDE GÉNÉRALE

Un antivirus est une substance d'origine microbienne susceptible de vacciner l'organisme localement sans le concours d'anticorps, il se libère *in vivo* au moment de la désagrégation du virus par les globules blancs.

Cet antivirus peut être obtenu *in vitro*. Certains microbes mis à l'étuve voient au bout d'un temps variable leur culture s'arrêter en même temps que diminue peu à peu leur pouvoir pathogène.

PASTEUR se servit de cette propriété pour vacciner contre le choléra des poules et il attribua cette diminution au vieillissement, BESREDKA se demanda si cette atténuation n'était pas le fait de l'apparition dans le milieu de culture d'un produit ou d'une propriété spéciale ayant les mêmes affinités que le microbe mais contrariant ses effets, cette substance particulière BESREDKA l'appela antivirus.

Il suffit de filtrer la culture vieillie pour obtenir l'antivirus à l'état dissous. Nous voyons donc que l'antivirus peut se préparer *in vitro*, c'est le cas le plus courant, cependant certains microbes ne libèrent leur antivirus qu'au sein de l'organisme, c'est le cas de la bactériodie charbonneuse.

Les antivirus possèdent des propriétés physiques,

chimiques et biologiques qui en font un produit nettement défini.

Ils sont thermostables, on peut les soumettre à des températures élevées (30 minutes à 100°, 20 minutes à 120°), ils conservent leurs propriétés alors que les toxines sont détruites à la température de 80°, ils résistent à la dialyse et à l'autolyse. Il en est de même du produit obtenu après digestion du corps des microbes par la trypsine (TZEKHNOWITZER, GOLDENBERG, TZOUVERKALOV).

Les milieux synthétiques ne conviennent pas à la production des antiviruses, ceux-ci ne prennent naissance que dans les milieux renfermant des substances protéiques. Ils semblent doués d'un pouvoir sensibilisant.

B. — CARACTÈRES DES ANTIVIRUS

a) *Le caractère primordial* des antiviruses réside dans leur spécificité. Ils sont doués d'un pouvoir immunisant qui ne s'exerce qu'envers les germes qui leur ont donné naissance. Seul l'antivirus staphylococcique immunise contre le staphylocoque, seul l'antivirus streptococcique immunise contre le streptocoque. Il est d'ailleurs nécessaire de noter que l'uniformité morphologique des streptocoques cache une pluralité de types non douteuse et l'antivirus streptococcique possède un pouvoir immunisant maximum pour le streptocoque dont il est issu.

Nous avons montré précédemment que chaque microbe possède une affinité pour certaines cellules que BESREDKA a appelé réceptives, le staphylocoque a une affinité pour la peau, le bacille de SHIGA a une affinité pour l'intestin. Ce caractère se retrouve dans les dérivés immédiats des virus qui sont les antiviruses. L'antivirus staphylococcique possède une affinité élec.

tive pour la paroi intestinale. *In vitro*, les filtrats des cultures exercent une action inhibitrice sur les microbes correspondants, le staphylocoque par exemple est incapable de se développer dans son antivirüs.

Il n'existe pas d'antivirüs permettant au microbe correspondant de se développer, au contraire, les microbes étrangers ensemencés donnent une culture plus ou moins riche, parfois plus abondante qu'en bouillon ordinaire, quelquefois à peu près nulle.

Il faut d'ailleurs bien noter que ce pouvoir inhibiteur n'est pas à la base de l'immunité, car l'antivirüs n'a pas de pouvoir bactéricide; à l'appui de cette théorie, Mme GOUZARTCHEK-GLARNER a montré que des souches microbiennes ensemencées sur les antivirüs correspondants conservent leur vitalité plus de cinq mois.

b) *Caractères secondaires.* — En présence de l'antivirüs spécifique, H. CHIKHANOFF a montré qu'au moyen de la réaction de fixation on réussit à révéler dans les antivirüs des substances qui sont capables de fixer l'aléxine de la même façon que les microbes. Cette réaction de fixation est strictement spécifique et elle permet de caractériser un antivirüs par la réaction de BORDET-GENGOU.

Le phénomène de PFEIFFER est beaucoup plus net chez le cobaye injecté avec de l'antivirüs que chez un témoin (LEHNDORF, BRUMLEK). BRUMLEK a montré que les antivirüs exerçaient d'une façon strictement spécifique une action très marquée sur la phagocytose.

C. — NATURE DES ANTIVIRÜS

Nous avons défini plus haut l'antivirüs une substance ou une propriété spéciale ayant les mêmes affinités que les microbes, mais contrariant ses effets. Cette définition met en évidence notre ignorance de la nature exacte des antivirüs. Pour BESREDKA, les antivirüs sont

des substances prenant naissance dans des conditions déterminées et possédant des propriétés bien définies, ils ont fait l'objet en ces dernières années de nombreuses recherches et aujourd'hui leur nature est encore diversement interprétée. Pour certains auteurs, leur spécificité est loin d'être établie.

Pour H. ALDERSHOFF, le facteur empêchant n'est pas spécifique et pour qu'il apparaisse il n'est pas nécessaire qu'il y ait eu un développement microbien, le filtrat du bouillon stérile contiendrait un principe inhibiteur, ce pouvoir inhibiteur est, d'après ALDERSHOFF, proportionnel au nombre de filtrations, il reposerait sur une modification colloïdo-chimique de certains constituants protéiques. Il reste à déterminer si les effets thérapeutiques des filtrats de bouillon sont identiques à ceux de l'antivirus de BESREDKA.

CHAILLOT, d'ailleurs, reprit ces expériences, il n'arriva pas aux mêmes résultats, d'autre part, au lieu de filtrer les cultures, il les tue par la chaleur, le milieu devient impropre à toute nouvelle culture. CHAILLOT conclut à la spécificité des antivirus.

Pour KANDIBA et SADOWSKY, la toxine fraîche possède une partie toxique qui est détruite à 60°, il reste le toxoïde. Ces auteurs affirment que ce toxoïde est la partie immunisante qui agit en dehors des protéines et de leurs dérivés.

L'arrêt du développement microbien dans les cultures serait dû, d'après MATWEYEWski, à l'épuisement du milieu en substances dynamogènes.

LOUROS et GAESSLER ont nié le pouvoir spécifique de l'antivirus. Pour eux son pouvoir thérapeutique est dû à la présence d'une substance protéique acide. LAVAL a réfuté cette hypothèse, il a montré que seul l'antivirus streptococcique était acide, tous les autres ont une

réaction franchement alcaline. Sur cet antiviral streptococcique acide, les microbes étrangers donnent une culture plus ou moins abondante (bactéridie charbonneuse, bacille pyocyanique, colibacille), d'autre part, le streptocoque ne pousse pas après alcalinisation du milieu.

Pour RENAUX, la richesse d'une culture est fonction de la richesse du milieu en éléments nutritifs appropriés, le pouvoir inhibiteur est la conséquence de l'appauvrissement de ce milieu.

Il prend trois tubes : I, II, III.

Le tube I contient 5 cc. de filtrat staphylococcique ;

Le tube II contient 5 cc. de filtrat staphylococcique plus 5 cc. de bouillon frais ;

Le tube III contient 5 cc. de bouillon frais.

Ces tubes sont ensemencés. Après vingt-quatre heures à 37°, le tube I ne montre pas de culture, le tube II montre une culture peu intense, le tube III une riche culture.

On ajoute 5 cc. de filtrat au tube III, le trouble est équivalent dans les tubes II et III. Cette expérience, reprise par CHAILLOT, lui a donné des résultats tout à fait différents. L. BLISTEIN, il y a quelques mois, a fait une étude sur le pouvoir inhibiteur des antivirals après avoir passé en revue les théories concernant la spécificité et la nature de ceux-ci il conclut que la mauvaise pullulation microbienne est due en partie à l'acidification du milieu et non exclusivement comme le pensent LOUROS et GAESSLER.

L'appauvrissement en substances nutritives joue un rôle secondaire, la spécificité et même la présence d'antivirus n'ont pas pu être mises en évidence. L'action empêchante est due en grande partie à l'altération du milieu par les produits de désassimilation, la

correction d'un des facteurs gênants permet déjà un bon développement microbien. Il est certain que si l'antivirusthérapie donne des résultats, l'agent bien-faisant n'a pu être identifié d'une façon certaine et son mode d'action est inconnu, le problème n'est pas encore résolu et la théorie de l'immunité locale repose encore sur des faits obscurs et souvent hypothétiques.

CHAPITRE III

Immunité locale et antivirusthérapie

A. — HISTORIQUE

Dès que les expériences de BESREDKA furent connues, les cliniciens utilisèrent l'antivirusthérapie dans nombre d'infections et si aujourd'hui les controverses d'ordre théorique ne sont pas calmées, les adversaires de la méthode reconnaissent l'efficacité de l'immunité imaginée par BESREDKA.

Nous avons vu plus haut que l'étude de la cuti-immunité du cobaye pour la bactériémie charbonneuse avait été à l'origine de la doctrine de l'immunité locale, la vaccination anticharbonneuse fut la première à bénéficier de cette théorie, les essais de cutivaccination donnèrent dès le début les plus heureux résultats.

La vaccination se pratique en deux temps, aux mêmes doses et dans le même intervalle de temps que dans la vaccination sous-cutanée.

VELU et DAUVOIS réduisirent le temps nécessaire à l'établissement de l'immunité en injectant d'emblée dans le derme la dose classique du deuxième vaccin pasteurien.

La vaccination intradermique unique est applicable à toutes les espèces, cependant cette méthode serait dangereuse pour les chèvres et pour le cheval.

PANISSET et VERGE ont montré que l'injection de virus phéniqué ou formolé, dans le barbillon, lors d'af-

fection diphtéro-variolique, déterminait une immunité générale par immunisation des territoires sensibles.

Chez les animaux, certaines affections streptococciques et staphylococciques sont justiciables d'une telle thérapeutique, les vétérinaires russes furent les premiers à l'appliquer; nous aurons par la suite l'occasion d'étudier plus longuement cette question, il convient cependant de noter à cette place les bons résultats obtenus dans le traitement de la mammite streptococcique de la vache par CERNOVSKY, d'une part, et SCHOLL et JACQUART, d'autre part. NICOLAS tenta de prévenir et de traiter les affections oculaires des animaux par l'antivirusthérapie et par la même méthode PANISSET et VERGE, ROSSI traitèrent les pyodermites du chien. Les affections locales à streptocoques et à staphylocoques: mal de garrot, javart cutané, plaies anfractueuses sont justiciables de cette méthode.

Si le champ d'application de l'antivirusthérapie est resté très limité en médecine vétérinaire, il en est tout autrement en médecine humaine où dès leur parution les théories de BESREDKA furent appliquées dans de nombreux domaines et on peut dire qu'aujourd'hui il n'y a guère d'affections microbiennes où la méthode n'ait été tentée.

Les premiers essais furent faits en oto-rhino-laryngologie où ils donnèrent des résultats inespérés, en gynécologie, en obstétrique et en dermatologie.

B. — MODALITÉS DE VACCINATION PAR LES ANTIVIRUS

L'antivirusthérapie est avant tout une méthode de prémunition, l'antivirus ne guérit pas les cellules malades; il faut donc rechercher des cellules demeurées saines de façon à circonscrire le foyer infecté.

L'antivirus devant entrer en réaction avec la cellule réceptive, il est nécessaire de porter le principe bien-

faisant au contact de celle-ci par la voie la plus directe de façon à assurer un contact très étroit. La méthode de vaccination variera avec la nature de la maladie et avec son siège.

a) *Cutanée*. — Le traitement des plaies se fait par des pansements à l'antivirus; la plaie est lavée, débarrassée de tous les éléments étrangers qui peuvent s'y trouver, de façon à assurer un contact étroit; ce contact de l'antivirus avec les cellules réceptives doit être également prolongé, on répètera donc le plus souvent possible les applications. Pour les maladies cutanées on peut immuniser l'organisme par des pansements après irritation de la peau, cette méthode est recommandable, la réaction se faisant sur une large surface on réalise ainsi une immunité plus solide et plus rapide; elle n'est guère possible chez nos animaux domestiques. Pour vacciner contre la fièvre charbonneuse, on utilise la voie intradermique, aucune difficulté ne se présente, l'injection est généralement facilement pratiquée chez le bœuf au pli de la queue, chez le cheval à l'encolure. Il est indiqué parfois de fragmenter la dose d'antigène spécifique et de l'insérer en plusieurs points du tégument, on réalise ainsi une cutivaccination en nappe qui a les avantages du pansement.

b) *Intestinale*. — La vaccination par voie buccale est plus difficile à pratiquer, ici un subterfuge est nécessaire pour obtenir une immunité solide. **METCHNIKOFF** avait montré que l'homme ne peut contracter la fièvre typhoïde que par voie buccale, les animaux au contraire offrent cette particularité que la voie buccale est la seule par laquelle ils ne sont pas vulnérables. Cette résistance à l'infection, d'après **BESREDKA**, est due à la couche de mucus tapissant l'intestin, il eut l'idée de créer une brèche intestinale qu'il réalisa par

l'ingestion de bile de bœuf. Celle-ci est un cholagogue puissant, il y a desquamation intestinale; dès lors, la brèche est réalisée et l'infection peut se produire.

Le résultat est le même pour toutes les maladies entéro-infectieuses : colites, dysenterie, états typhoïdes, choléra. La bile, si elle favorise l'infection, favorise également la vaccination par voie buccale, qui, jusqu'alors, n'avait donné que des résultats plus ou moins constants et toujours incertains.

BESREDKA applique cette méthode à l'antivirusthérapie, l'ingestion préalable de bile produit un décapage intestinal, le contact réalisé avec la cellule spécifique intestinale est plus étroit.

Le mode d'action de la bile a d'ailleurs été discuté. Le Docteur RENAUX obtient les mêmes résultats par injection sous-cutanée de bile; il est donc difficile d'envisager la bile comme un décapant de la paroi intestinale.

H. C. Mc DANIELS a montré, d'autre part, que le blanc d'œuf favorisait la vaccination intestinale au même titre que la bile.

Si le mode d'action de la bile est inconnu, le résultat pratique demeure, la vaccination au moyen des vaccins biliés est aujourd'hui sortie du domaine du laboratoire.

Il est parfois difficile de porter l'antivirus au niveau de la cellule malade, c'est pourquoi on est porté assez souvent à l'introduire par la voie intraveineuse ou par la voie sous-cutanée.

L'antivirus sera répandu dans tout l'organisme et ira saturer les cellules réceptives.

C. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *En médecine vétérinaire.* — On arrive à vacciner nos animaux domestiques contre le charbon par n'importe quelle voie, cependant l'immunité que l'on confère par la voie cutanée est de beaucoup la plus solide l'animal résiste dans la suite à des doses de virus notablement plus élevées que lorsqu'il avait été vacciné par la voie veineuse ou par la voie sous-cutanée.

Les expériences entreprises d'une part par NICOLAS sur l'effectif militaire de l'armée française du Levant, d'autre part par VELU au Maroc, donnèrent toujours des résultats très favorables.

L'immunité est acquise presque immédiatement, la vaccination intradermique unique donne une immunité presque « explosive ». En quarante-huit heures, les épizooties les plus graves sont jugulées, sans qu'on ait besoin de recourir au préalable à la sérumisation.

L'immunité réalisée est solide, le cinquième de la dose immunisante minima par voie sous-cutanée suffit pour vacciner.

L'immunité est intense, les sujets résistant par la suite à mille doses minima mortelles de charbon bactérien.

L'immunité est durable, les sujets vaccinés depuis six ou sept mois se sont montrés pleinement réfractaires.

En résumé, la vaccination intradermique en un temps contre le charbon bactérien est une méthode simple et économique, son innocuité et son efficacité sont certaines.

La méthode, d'après certains auteurs, ne serait pas applicable à toutes les espèces.

Pour CLAVERIE et FORGEOT, l'intradermovaccination en un seul temps avec le deuxième vaccin pasteurien à la dose de un huitième de centimètre cube serait

dangereuse chez les chèvres qui pourraient succomber quatre ou cinq jours après l'intervention.

PFLIEGER a eu des déboires avec la méthode intradermique chez le cheval; pour lui, ce procédé n'allie pas une innocuité certaine à l'immunité qu'il procure.

Malgré ces réserves, les expériences de NEVODOFF en Russie, DELPY en Guinée et de DAUVOIS n'ont fait que confirmer les résultats précédemment acquis et aujourd'hui l'intradermovaccination est employée couramment par les vétérinaires.

Ce sont les vétérinaires russes qui furent les premiers à appliquer l'antivirusthérapie chez les chevaux atteints d'infections à streptocoques et à staphylocoques. Nous aurons bientôt l'occasion de revenir sur ce sujet à propos de la gourme, de l'anasarque et de la pleuro-pneumonie contagieuse.

Les résultats favorables obtenus en médecine humaine dans des cas de suppurations, phlegmons, plaies infectées, devaient *a priori* s'observer aussi en médecine vétérinaire. La pratique a pleinement confirmé cette prévision, surtout en ce qui concerne les lésions locales à streptocoques et à staphylocoques, telles que le mal de garrot, parotidite, javart cutané, crevasses suppurées, plaies anfractueuses, complications au cours des interventions chirurgicales.

GERLACH et KRALICEK ont utilisé les antivirus pour traiter les lésions suppuratives consécutives à la fièvre aphteuse. La guérison dans tous les cas a été exceptionnellement rapide, le plus souvent il n'était plus possible au bout de vingt-quatre heures de retrouver le siège des vésicules.

L'emploi des antivirus amène la prompte disparition de la douleur, la résorption et la cicatrisation par première intention des plaies même très infectées, l'amélioration de l'état général et une guérison exceptionnellement rapide.

Dans le traitement des mammites, les antivirus ont donné des résultats très satisfaisants qui permettent d'espérer obtenir un jour un traitement de choix dans ces affections aujourd'hui si rebelles.

b) *En médecine humaine.* — Les applications de l'antivirusthérapie sont fort nombreuses en médecine humaine ; les résultats ont toujours été très satisfaisants. Nous ne pouvons citer ici toutes les affections justiciables de la méthode, disons seulement qu'en ophtalmologie, en stomatologie, en urologie, en dermatologie l'emploi des antivirus a permis de juguler des affections ayant résisté jusque-là à tous les traitements classiques et d'obtenir une guérison rapide et définitive.

En entérologie les résultats furent satisfaisants, la vaccinothérapie locale, après utilisation de mordants, donne une immunité égale à celle obtenue par tout autre moyen, l'immunité est durable et elle s'établit rapidement. L'antivirusthérapie a permis de réduire le nombre des épidémies et de les juguler dès leur apparition, chez les sujets atteints la maladie a un caractère bénin.

Signalons enfin l'emploi de l'antivirusthérapie au cours de la puerpéralité. Malgré tous les efforts faits depuis trente ans on n'avait pas réussi à réduire ni la morbidité ni la mortalité. LEVY-SOLAL et SIMARD utilisèrent les premiers la vaccinothérapie locale. « Ce problème thérapeutique si angoissant peut disparaître, déclarent ces auteurs, grâce à l'emploi précoce d'une méthode à la fois simple dans son application, efficace dans ses résultats et d'innocuité parfaite en toute circonstance. »

DEUXIÈME PARTIE

Antivirusthérapie de la gourme de la pleuro-pneumonie contagieuse et de l'anasarque

CHAPITRE PREMIER

Historique

La gourme est une maladie virulente, contagieuse, propre aux solipèdes, due vraisemblablement à la culture dans l'organisme du streptococcus equi de SCHUETZ.

Les accidents qui traduisent l'infection gourmeuse sont très différents dans leur évolution et leur expression clinique. Sous certaines formes la gourme est exprimée seulement par une éruption cutanée des plus bénignes ; elle se traduit dans d'autres par des catarrhes diffus des muqueuses, par des suppurations dans les parenchymes ou encore par une septicémie à évolution plus ou moins rapide.

D'autres accidents sont observés soit à la suite des précédents, soit d'emblée au cours de l'infection : ils constituent l'anasarque gourmeuse. Cette anasarque est caractérisée par des infarcti hémorragiques sur les muqueuses et les parenchymes et par des œdèmes au niveau du tissu sous-cutané et de certaines muqueuses.

La pneumonie contagieuse est une pneumonie à frigore évoluant comme les états typhiques ; elle se caractérise par l'inflammation du tissu pulmonaire et l'infiltration œdémateuse du tissu conjonctif sous-cutané et des gaines tendineuses ; l'agent en cause n'est pas connu ; le mucus bronchique contient un grand nombre de germes (cocco-bacille, streptocoque pyo-

gène, pasteurella, streptocoque gourmeux) ; parmi ceux-ci le bacille le plus souvent rencontré est certainement le streptocoque gourmeux.

Gourme, anasarque, pneumonie contagieuse seraient donc trois maladies vraisemblablement dues à un même agent : le streptococcus équi de SCHUETZ, il est donc logique de les grouper pour la recherche d'une thérapeutique spécifique.

A. — HISTORIQUE DE L'ANTIVIRUSTHÉRAPIE DE LA GOURME

Ce sont les vétérinaires russes qui appliquèrent les premiers l'antivirusthérapie dans les infections streptococciques du cheval.

SADOWSKY, le premier, fit connaître, en 1926, les résultats obtenus dans le traitement de la gourme. Il emploie un stock filtrat (reconnaissant d'ailleurs qu'il est préférable d'employer un auto-filtrat) sous forme de pansements locaux ou en présence de phénomènes généraux en injection intraveineuse à la dose de 50 cc. à 100 cc. en une seule fois. Les résultats qu'il obtint furent très favorables. Quelques mois plus tard SADOWSKY publia les résultats obtenus dans 120 cas de gourme sporadique ou épidémique.

L'injection intraveineuse d'antivirus donne de bons résultats : la maladie évolue normalement, mais d'une façon bénigne, ou d'une façon atypique et abortive.

Les inflammations des premières voies respiratoires cèdent à la vaccinothérapie locale. Dans les formes septicémiques et métastatiques compliquées de pleuropneumonie la maladie ne serait nullement influencée, au contraire dans les formes chroniques il y aurait passage à l'état aigu et guérison.

SADOWSKY injecte 100 cc. d'antivirus dans la veine, il note quelques réactions violentes (frissons, sueurs, battements cardiaques, salivation, élévation de la tem-

pérature). Ces manifestations se produisent dans les quatre heures qui suivent l'injection, puis tout rentre dans l'ordre. D'après cet auteur, dans 95 % des cas il y a tarissement du pus et guérison rapide.

SVETKOFF et VELLER après SADOWSKY ont employé l'antivirus gourmeux dans le traitement de chevaux atteints de gourme. Ils utilisèrent pour la préparation de cet antivirus 30 souches de streptocoques isolés de cas de gourme grave.

L'injection d'antivirus sous la peau de l'encolure à la dose de 100 cc. à des chevaux bien portants donne lieu à un œdème douloureux pendant vingt-quatre heures. La température s'élève à 39°-40° et reste élevée pendant quarante-huit heures sans troubler l'état général.

Cet antivirus a été employé en pansement local ou en injection sous-cutanée dans les formes graves de la gourme. Dans tous les cas traités par SVETKOFF et VELLER, l'antivirus a exercé une action curative se traduisant par la résolution des processus morbides et la cessation du mouvement fébrile.

A la suite de SADOWSKY, SVETKOFF et VELLER, BOBROFF essaya, dans une épidémie grave, l'antivirus en injection sous-cutanée et en application sur les foyers suppurés. Les résultats, déclare cet auteur, ont dépassé toute prévision : l'état général s'améliore, l'inflammation locale et l'œdème subissent une diminution notable, la température baisse, l'intervention précoce fait évoluer la maladie d'une façon particulièrement bénigne.

En France les antivirus furent utilisés avec succès par ROGER et RICAUD et par BOUCHET père et André BOUCHET. Les observations de ces derniers sont particulièrement intéressantes, ces praticiens opérant dans un milieu profondément infecté, sur des sujets de sang à l'entraînement donc en état de moindre résistance.

Ils injectent l'antivirus toujours par voie intraveineuse à la dose de 80 cc. à 100 c., les doses plus faibles leur ayant donné des résultats négatifs ou inconstants.

Voici quelle est la conclusion de ces auteurs : « ... Chez tous les sujets traités, l'évolution de la maladie est absolument comparable, la température d'abord relevée temporairement à la suite de l'injection baisse régulièrement et assez rapidement les signes de catarrhe des premières voies respiratoires diminuent en quelques jours et on évite presque toujours les abcès des ganglions de l'auge, ce qui contribue encore à raccourcir la durée de la maladie. Il nous paraît donc que nous avons entre les mains une arme d'une utilité incontestable qui nous a donné les meilleurs résultats dans le traitement d'une affection qui, jusqu'ici, évoluait à peu près totalement en dépit de nos interventions. »

Signalons encore les résultats obtenus par CHAILLOT : l'antivirus gourmeux lui a permis de traiter avec succès les manifestations gourmeuses les plus variées.

Plusieurs expérimentateurs : ALAVI-MOGHADAM, BOBROFF, BOUCHET père et André BOUCHET, KANDIVA et SADOWSKY cherchèrent à vacciner les poulains contre la gourme au moyen de l'antivirus gourmeux. Les sujets ainsi vaccinés ne contractèrent pas la gourme ou se montrèrent toujours beaucoup plus résistants que des témoins à l'infection.

B. — HISTORIQUE DE L'ANTIVIRUSTHÉRAPIE DE LA PNEUMONIE CONTAGIEUSE ET DE L'ANASARQUE

L'antivirus fut employé par GOURVITCH et BOUSSIGUINE dans la pleuro-pneumonie contagieuse. Ces auteurs avaient employé sur leurs malades le néosalvarsan sans résultat, bien que celui-ci soit considéré comme le médicament spécifique. L'emploi d'anti-

virus à la dose de 80 à 100 cc. en injection intraveineuse leur donna des résultats très satisfaisants, parfois même surprenants.

La température baisse dans les quarante-huit heures, il y a amélioration du processus pulmonaire et de l'état général et guérison très rapide.

Dans l'anasarque, SADOWSKY a obtenu des résultats appréciables avec l'antivirus streptococcique. Il traita 14 cas d'anasarque par injection intraveineuse d'antivirus, la dose variant de 100 cc. à 130 cc. suivant les sujets. 2 sujets moururent, la maladie fut favorablement influencée chez les 12 autres, et particulièrement chez 9 de ceux-ci où la maladie présenta un caractère abortif et évolua rapidement.

URBAIN eut à traiter une dizaine de cas très graves d'anasarque, il obtint des guérisons rapides.

Ces auteurs admettent que l'antivirus vaut le sérum antistreptococcique dans le traitement de l'anasarque.

CHAPITRE II

Préparation de l'antivirus gourmeux

La préparation de l'antivirus gourmeux se fait de la façon suivante : On part de cultures de différents streptocoques en bouillon MARTIN, auquel on ajoute 2/1000 de glucose, le p^h du milieu doit varier entre 7-7,2. Ces cultures sont laissées un mois à l'étuve à 37° puis filtrées sur bougie L 3.

Le filtrat est ensuite réensemencé avec des souches différentes des premières et remis à l'étuve un mois.

On filtre à nouveau sur bougie L 3 et on répartit aseptiquement en ampoules ; avant cette opération on contrôle la stérilité par un nouveau séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°.

CHAPITRE III

Modalités de l'emploi des antiviruses dans le traitement de la gourme

Diverses voies ont été préconisées pour porter l'antivirus au contact des cellules réceptives suivant que l'on se trouve en présence d'une localisation gourmeuse ou en présence de phénomènes généraux.

1° *Pansement*. — C'est le procédé le plus simple ; après ouverture d'un abcès, la plaie est soigneusement lavée, le pansement est imbibé d'antivirus et fréquemment renouvelé.

2° *Injection sous-cutanée*. — L'injection sous-cutanée d'antivirus sous la peau de l'encolure ou du pectorail est un procédé recommandé par plusieurs auteurs. On prend les mesures ordinaires d'asepsie et il suffit d'injecter 80 à 100 cc. d'antivirus que l'on répartit en quatre ou cinq points différents pour éviter un abcès. Dans les heures qui suivent il se produit, au niveau des points d'injection, des œdèmes très douloureux ; ces œdèmes disparaissent très rapidement sans aucun traitement.

3° *Injection intramusculaire*. — Certains auteurs préfèrent injecter l'antivirus directement dans la masse musculaire, d'après eux les résultats seraient supérieurs à ceux obtenus par toute autre voie.

4° *Injection intraveineuse.* — On peut enfin injecter l'antivirus directement dans la veine jugulaire. On opère avec une seringue en verre de 50 cc. au moins.

Ce procédé est évidemment simple, c'est le mode d'intervention qui a les faveurs de la majorité des auteurs, malheureusement malgré toutes les précautions prises, il peut être à l'origine d'accidents graves que nous aurons l'occasion d'étudier par la suite.

CHAPITRE IV

Action des antivirüs sur la formule leucocytaire

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action des antivirüs sur la formule leucocytaire de chevaux sains et malades.

PRÉLÈVEMENT DE SANG

Le sang a toujours été prélevé à la jugulaire, nous avons toujours pratiqué des étalements. Sur une lame bien propre une goutte de sang est déposée au sortir de l'aiguille et étalée avec l'arête d'une lamelle d'un mouvement lent et continu. La lame est ensuite agitée à l'air pour obtenir une dessication plus rapide et placée dans un endroit à l'abri des poussières.

Nous avons à chaque prélèvement pratiqué deux ou trois étalements de façon à obtenir une moyenne, opérant ainsi nous pensons avoir notablement diminué les chances d'erreur toujours possibles.

COLORATION

Tous nos étalements ont été colorés suivant la méthode de PAPPENHEIM dont voici la technique :

1° Fixer par simple agitation à l'air libre,

2° Placer le frottis sur une plaque de liège paraffinée et y déposer un nombre de gouttes de MAY-GRUNWALD suffisant pour couvrir la surface à colorer. Couvrir immédiatement avec un couvercle de boîte de PETRI en appuyant fortement pour que le bord de la boîte adhère à la paraffine. Laisser une minute.

3° Déposer sur la lame un nombre de gouttes d'eau distillée neutre égal au nombre de gouttes de MAY-GRUNWALD qui ont été employées.

4° Rejeter le colorant qui se trouve sur la lame, mais ne pas laver.

5° Couvrir l'étalement avec la solution de GIEMSA (azur eosin lösung de GRÜBLER) en prenant soin de ne pas faire déborder le liquide.

Laisser de vingt à quarante minutes.

6° Laver avec précaution, sécher.

Il faut avoir soin : *a)* de toujours employer de l'eau distillée neutre ou faiblement alcaline ; *b)* de conserver les colorants en flacons parfaitement bouchés, le MAY-GRÜNWALD altéré par l'eau atmosphérique ne donnant qu'une fixation imparfaite.

LEUCOCYTOSE NORMALE DU CHEVAL

Les globules blancs sont divisés en lymphocytes, moyens mononucléaires, grands mononucléaires, polynucléaires et éosinophiles.

La proportion des différentes variétés de leucocytes varie considérablement avec les auteurs.

1° *Recherches antérieures*

On trouve sur 100 leucocytes d'après FRITSCH :

Lymphocytes	38
Polynucléaires	54
Eosinophiles	4
Mononucléaires	4
Basophiles	1

D'après WIENDICK :

Lymphocytes	35 -45
Polynucléaires	59 -70
Eosinophiles	1 - 3
Mononucléaires	1,5- 3,5

D'après GASSE :

Lymphocytes	23,7-41
Polynucléaires	52 -73
Eosinophiles	0,5- 5,8
Mononucléaires	3
Basophiles	0,4

D'après FRANKE :

Lymphocytes	15 -35
Polynucléaires	60 -75
Eosinophiles	0,8- 5
Mononucléaires	2,5-12
Basophiles	0,4

D'après MEIER :

Lymphocytes	30
Polynucléaires	63,5
Eosinophiles	3
Mononucléaires	3,5

D'après NESENI :

Lymphocytes	30 -45
Polynucléaires	50 -63
Eosinophiles	1 - 4
Grands mononucléaires	0,5-11
Moyens mononucléaires	1,7- 3,1
Basophiles	1,3

D'après GÖTZE :

Lymphocytes	19 -25
Polynucléaires	59 -70
Eosinophiles	1 - 3
Mononucléaires	4 -14

D'après MAREK :

Lymphocytes	35 -45
Polynucléaires	50 -70
Eosinophiles	1,5- 4
Grands mononucléaires	1,5- 3,5
Moyens mononucléaires	2,5
Basophiles	0,2- 0,7

2° Recherches personnelles

Nos observations sont en nombre insuffisant pour nous permettre de tirer des conclusions sérieuses; elles nous montrent combien le nombre des leucocytes est variable suivant les sujets. Voici quelles sont les moyennes que nous avons obtenues :

Polynucléaires	56 -69
Moyens mononucléaires	3 - 7
Lymphocytes	17 -36
Grands mononucléaires	1 - 3
Eosinophiles	2 - 5

Nous pouvons résumer ces moyennes dans le tableau suivant :

	Fritsch	Wiendick	Gasse	Franke	Meier	Nesenz	Gotze	Marek	Arkwright
Lymphocytes...	38	35—45	23,7—41	15—35	30	30—45	19—25	35—45	17—36
Polynucléaires..	54	59—70	52—73	60—75	63,5	50—63	59—70	50 - 70	56—99
Eosinophiles...	4	1—3	0,5—5,8	0,8—5	3	1—4	1—3	1,5—4	2—5
Grands mononucléaires	4	1,5—3,5	3	2,5—12	3,5	0,5—11	4—14	1,5—3,5	1—3
Moyens mononucléaires						1,7—3,1		2,5	3—7
Basophiles.....						1,3		0,2—0,7	

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES PRODUITES PAR L'INJECTION
D'ANTIVIRUS GOURMEUX CHEZ DES SUJETS SAINS

Pour étudier l'action de l'antivirus sur la formule leucocytaire, il faut s'adresser à des chevaux sains indemnes de toute affection comme de toute infection. Nous avons expérimenté sur des chevaux de culture en bonne santé, la difficulté de se procurer de tels chevaux et divers incidents nous ont empêché de poursuivre une expérimentation que nous aurions voulu plus longue, c'est pourquoi nous n'avons pas observé beaucoup de sujets et nos observations disparates ne nous permettent pas de fournir des conclusions fermes.

Il apparaît cependant que l'injection d'antivirus gourmeux à un sujet sain crée toujours une hyperpolynucléose ; le temps variable qu'elle met à se produire nous a permis de diviser nos sujets en trois groupes :

1° L'hyperpolynucléose se voit dans les six heures qui suivent l'injection puis tout rentre dans l'ordre en vingt-quatre heures.

2° L'hyperpolynucléose apparaît au bout de vingt-quatre heures seulement.

3° L'hyperpolynucléose apparaît très rapidement, puis le taux des polynucléaires revient à la normale pour remonter dans les heures qui suivent.

Ces différentes réactions sont très visibles dans les tableaux suivants :

OBSERVATION I

		27 mars			28 mars		
		9 h.	14 h.	18 h.	9 h.		
Polynulcéaires	Injection antivirüs	330 66 %	348 87 %	300 75 %	256 64 %		
Moyens mononucléaires		31 6 %	11 3 %	9 2,5 %	36 9 %		
Lymphocytes		111 22,5 %	35 9 %	65 16 %	59 15 %		
Grands mononucléaires		1 —	5 1 %	4 1 %	24 6 %		
Eosinophiles		26 5 %	— —	21 5 %	25 6 %		
Formes de transition..		1 —		1 —	— —		

OBSERVATION II

		27 mars			28 mars		
		9 h.	14 h.	18 h.	9 h.		
Polynulcéaires	Injection antivirüs	208 69 %	274 68,5 %	205 68 %	349 87 %		
Moyens mononucléaires		22 7 %	19 5 %	11 4 %	16 4 %		
Lymphocytes		50 17 %	83 21 %	75 25 %	28 7 %		
Grands mononucléaires		8 3 %	5 1 %	6 2 %	6 1,5 %		
Eosinophiles		9 3 %	18 4,5 %	— —	— —		
Formes de transition..		3 1 %	1 —	3 1 %	1 —		

OBSERVATION III

		27 mars						28 mars					
		9 h.			14 h.			18 h.		9 h.			
Polynulcéaires	Injection antivirus	208	69	%	238	79	%	309	62	%	328	82	%
Moyens mononucléaires		9	3	%	17	6	%	51	10	%	12	3	%
Lymphocytes		72	2	%	38	13	%	63	12,5	%	51	13	%
Grands mononucléaires		2	1	%	1	—		26	5	%	—	—	
Eosinophiles		7	2	%	5	2	%	49	10	%	9	2	%
Formes de transition..		1	—		—	—		2	0,5	%	—	—	

VARIATIONS LEUCOCYTAIRES PRODUITES PAR L'INJECTION
D'ANTIVIRUS GOURMEUX CHEZ DES SUJETS MALADES

Chez le sujet en proie à une infection la réaction caractéristique de défense est une élévation des globules blancs dans la circulation générale et particulièrement des polynucléaires, l'hyperpolynucléose est le témoin de l'infection. Il était donc normal que nous trouvions toujours une polynucléose élevée chez les chevaux gourmeux.

L'injection d'antivirus ne modifie que rarement la formule leucocytaire et toujours dans des proportions réduites ; on note parfois dans les heures qui suivent une élévation du taux des polynucléaires semblable à celle qui se produit chez les sujets sains, mais cette variation leucocytaire est toujours faible,

Dans la majorité des cas, la formule leucocytaire reste stable pendant quelques jours et ce n'est qu'au moment où l'infection régresse que l'on peut trouver des changements notables. Le tableau suivant nous montre parfaitement ces diverses modifications ; les frottis de sang ont été faits tous les jours matin et soir. Le taux des polynucléaires, témoin de l'infection, baisse à mesure que la guérison approche et ne devient normal que huit jours après au moment de la guérison. Il est à noter qu'il ne nous a jamais été donné de rencontrer chez nos malades une inversion parfaite de la formule leucocytaire telle qu'elle est signalée par JAGIC et par AUBLIN.

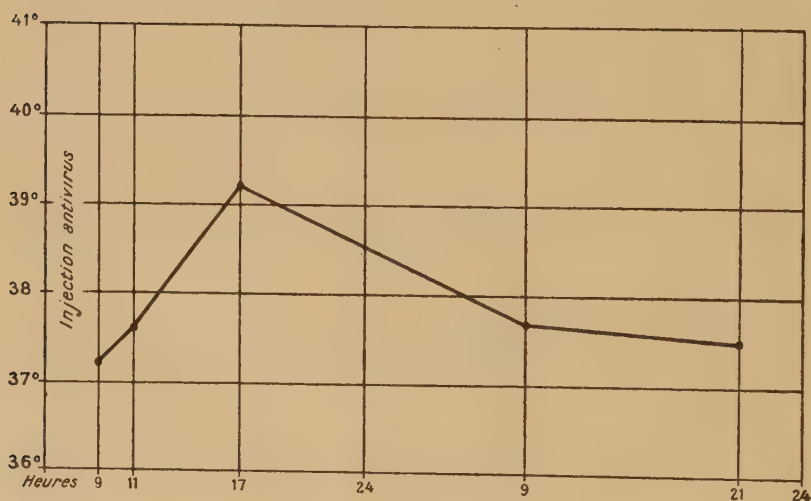
OBSERVATION IV

[illegible]

VARIATIONS THERMIQUES PRODUITES
PAR L'INJECTION D'ANTIVIRUS GOURMEUX

A. — *Chez des sujets sains*

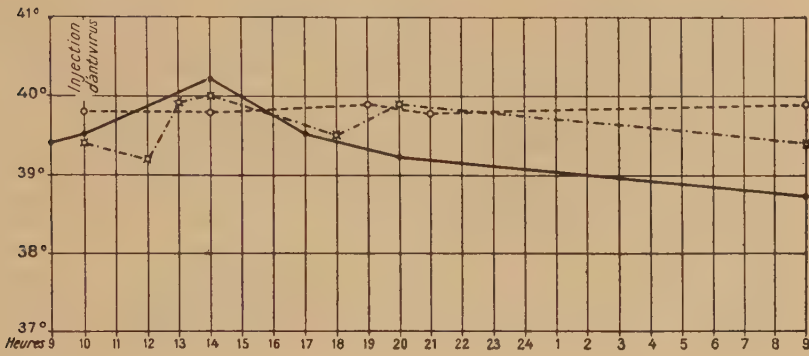
L'injection d'antivirus gourmeux chez un sujet sain produit toujours une élévation thermique, cette hyperthermie débute peu de temps après l'injection, atteint son maximum dans les six heures qui suivent, puis tout rentre dans l'ordre dans les vingt-quatre heures ; l'état général n'est nullement modifié. La température s'élève à 38° - $38^{\circ}5$, quelquefois elle dépasse 39° ; il est des cas cependant où elle ne s'élève que de quelques dixièmes.



B. — Chez des sujets malades

L'élévation thermique chez des sujets gourmeux à la suite de l'injection d'antivirus gourmeux est beaucoup moins importante, parfois nulle. La température s'élève rarement de plus de cinq à six dixièmes.

Dans le tableau suivant on trouvera quelques courbes thermiques prises dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection ; il est à noter que parfois avant que la température s'élève elle s'abaisse légèrement.



CHAPITRE V

Observations personnelles

OBSERVATION I

Cheval nivernais, entier, 4 ans.

Rentre aux hôpitaux le 10 mars 1930, pour y être castré. Jetage purulent, abondant, bilatéral, empâtement de la région de l'auge, inappétence; température 39°1.

On pose le diagnostic d'angine gourmeuse à son début, l'opération est différée.

16 mars, 9 heures : température 39°.

Nous faisons une injection sous-cutanée de 80 cc. d'antivirus gourmeux, 60 cc. au poitrail, 20 cc. à l'encolure.

11 h. : 39°2.

13 h. : 39°6.

17 h. : 39°3.

21 h. : 39°1.

Œdèmes au niveau des points d'injection, ces œdèmes très douloureux disparaissent très rapidement.

17 mars. — 9 h. : 38°8.

13 h. : 38°9.

19 h. : 38°6.

18 mars. — 9 h. : 38°8.

21 h. : 39°4.

19 mars. — 9 h. : 38°5.

13 h. : 38°4.

21 h. : 38°5.

20 mars. — 9 h. : 38°3.

Pendant 8 jours la température oscille entre 38°5 et 39°, le jetage persiste aussi abondant, l'empâtement ganglionnaire disparaît. La température revient à la normale lentement.

Le sujet peut être castré sans complications et sort guéri des hôpitaux.

OBSERVATION II

« Bridge » demi-sang Hongre, 5 ans.

Entre aux hôpitaux le 13 janvier 1932, tristesse, inappétence totale, jetage bilatéral, ganglions légèrement tuméfiés. Température 39°5, gorge très sensible.

13 janvier. — 10 h. : 39°4.

12 h. : 39°2.

Nous faisons une injection sous-cutanée de 80 cc. d'antivirus gourmeux, 20 cc. de chaque côté du poitrail et 20 cc. de chaque côté de l'encolure.

13 h. : 39°9.

14 h. : 40°.

Il se produit une réaction très marquée au niveau des points d'injection, particulièrement au niveau de l'encolure; œdèmes en plaque d'environ 1 cc. d'épaisseur, les œdèmes sont très douloureux, ils disparaissent en 48 heures.

18 h. : 39°5.

20 h. : 39°9.

14 janvier. — 9 h. : 39°4.

15 janvier. — 9 h. : 38°5. Le jetage demeure aussi abondant.

16 janvier. — 9 h. : 39°5.

L'auscultation et la percussion de la poitrine nous montrent alors une pneumonie bilatérale antérieure.

Cette pneumonie est vite enrayée, le jetage persiste encore quelques jours et la température baisse lentement.

OBSERVATION III

« Brigueur » demi-sang anglo-normand, Hongre, 30 mois.

Entre aux hôpitaux le 29 octobre 1931; inappétence, tristesse, toux, jetage abondant, ganglions de l'auge très tuméfiés. T° 39°2.

Le sujet sortant d'un dépôt de remonte on pose le diagnostic d'angine gourmeuse.

30 octobre. — 9 h. : 39°.

30 octobre. — 10 h. : injection intraveineuse de 80 cc. d'antivirus.

Cette injection est suivie d'un choc assez sérieux vers 15 heures, consistant en coliques et tremblements.

12 h. : 38°7.

14 h. : 39°1.

17 h. : 39°5.

21 h. : 39°3.

31 octobre. — 9 h. : 38°3.

21 h. : 38°9.

Dans les jours qui suivent la température baisse rapidement, l'appétit revient, l'empâtement ganglionnaire disparaît sans abcédation, le jetage disparaît.

Le sujet sort guéri le 4 novembre.

OBSERVATION IV

« Bulbe », demi-sang, Hongre, 5 ans.

Entre aux hôpitaux le 13 novembre 1931. Inappétence, tristesse, empâtement des ganglions de l'auge, jetage purulent. T° 39°6.

Le sujet vient d'un dépôt de remonte. Nous injectons d'emblée 80 cc. d'antivirus dans la veine à 13 heures.

Choc sérieux immédiat, sueurs, évacuations alvines, poulx accéléré, polypnée, facies inquiet. Ces manifesta-

tions inquiétantes durent 30 à 40 minutes. Ensuite coliques assez violentes, tremblements, le sujet a de la peine à se tenir debout.

Température :

13 novembre. — 10 h. : 39°6.

13 h. : 39°7.

18 h. : 39°1.

21 h. : 39°2.

14 novembre. — 9 h. : 38°5.

18 h. : 38°3.

Le sujet commence à s'alimenter, est plus gai.

15 novembre. — 9 h. : 37°7.

16 novembre. — 9 h. : 38°.

21 h. : 37°6.

Le sujet semble guéri, s'alimente normalement, l'empâtement ganglionnaire tend à disparaître, un léger jetage persiste.

17 novembre. — 9 h. : 37°7.

21 h. : 37°7.

18 novembre. — 9 h. : 37°9.

21 h. : 37°6.

19 novembre. — 9 h. : 38°.

18 h. : 37°4.

Le sujet sort guéri le 21 novembre.

OBSERVATION V

« Bricoleur », anglo-normand, Hongre, 4 ans.

Entre aux hôpitaux le 5 octobre 1931, inappétence totale, abattement, régions de la gorge et de l'auge très tuméfiées, jetage purulent. T. 40°3.

Le sujet vient d'un dépôt de remonte. On emploie d'abord les moyens thérapeutiques ordinaires. Au bout de quelques jours abcédation des ganglions de l'auge. La température se maintient aux environs de 40°.

Il se forme de nombreux abcès le long du canal de

Sténose sur le trajet des lymphatiques, cornage intense.

La malléation est négative.

Devant les dangers d'asphyxie la trachéotomie est pratiquée.

La température tombe aux environs de 39°. Le sujet s'alimente un peu, puis survient une légère paralysie du pharynx et du voile du palais.

Le 23 octobre le sujet nous est confié. Vésicatoire sur la région gutturale.

Le 24 injection intraveineuse de 80 cc. d'antivirus, cette injection sur un sujet très affaibli ne produit aucun choc.

10 h. : 39°8.

14 h. : 39°8.

19 h. : 39°9.

21 h. : 39°8.

Dans les jours qui suivent le jetage est toujours très important. Le 29 octobre T° 40°5, le sujet est prostré. L'auscultation fait découvrir une pneumonie double.

La paralysie du pharynx fait songer à une broncho-pneumonie par corps étranger, jetage fétide. Le sujet meurt le 5 novembre, l'autopsie permet de confirmer le diagnostic de broncho-pneumonie par corps étranger.

OBSERVATION VI

« Bécassine », demi-sang, 6 ans.

Entre aux hôpitaux le 29 octobre; tristesse, inappétence, jetage abondant, toux fréquente, ganglions tuméfiés. T° 38°9.

30 octobre. — 9 h. : 39°.

10 h. : injection intraveineuse de 80 cc. d'antivirus, léger choc à 13 h., se manifestant surtout par un péristaltisme intestinal exagéré.

12 h. : 38°8.

14 h. : 39°3.

17 h. : 39°3.

21 h. : 38°9.

31 octobre. — 9 h. : 38°9.

21 h. : 38°8.

Dans les jours qui suivent la température demeure élevée et elle ne revient que lentement à la normale, cependant il n'y a pas eu abcédation des ganglions de l'auge.

Le sujet sort guéri le 8 novembre.

OBSERVATION VII

« Buccine », jument anglo-normande, 4 ans.

Entre aux hôpitaux le 14 décembre 1931.

Anorexie, tristesse, ganglions de l'auge tuméfiés, œdémateux, jetage bilatéral, purulent, très abondant. T° 39°7.

16 décembre :

9 h. : 39°4.

10 h. : 39°5; pouls 37; mouvements respiratoires 14; injection intraveineuse de 10 cc. d'antivirus.

12 h. : 39°8; pouls 35; mouvements respiratoires 17; injection intraveineuse de 70 cc. d'antivirus. Aucun choc.

14 h. : 40°2. Pouls 34; mouvements respiratoires 20.

17 h. : 39°5. Pouls 36; — — 14.

20 h. : 39°2. Pouls 32; — — 12.

17 décembre :

9 h. : 38°7. Pouls 34; mouvements respiratoires 13.

20 h. : 38°2. Pouls 28; — — 11.

18 décembre: 9 h.: 38°3.

Dans les jours qui suivirent la température revint rapidement à la normale. Les ganglions de l'auge abcédèrent malgré un traitement hâtif.

CHAPITRE VI

Résultats de l'antivirusthérapie de la gourme

Tous les auteurs qui ont employé l'antivirus dans le traitement de la gourme se sont déclarés satisfaits des résultats obtenus. Au début de son emploi et connaissant déjà les inconvénients de la voie intraveineuse, nous nous sommes bornés à injecter l'antivirus par la voie sous-cutanée : les résultats que nous avons obtenus ont été négatifs, la température ne baisse que lentement et la suppuration se tarit tardivement.

En aucun cas il ne nous a semblé que l'injection d'antivirus ait modifié le cours de la maladie, de plus il se produit au niveau du point d'injection un volumineux œdème toujours très douloureux et l'on est obligé de répartir l'antivirus en plusieurs endroits pour éviter des abcès.

Pour toutes ces raisons nous nous sommes décidé à porter l'antivirus directement dans la veine, c'est d'ailleurs la voie recommandée par la plupart des auteurs. Nos malades ainsi traités peuvent se diviser en deux groupes :

1° Des sujets chez qui l'injection n'est suivie d'aucun choc.

2° Des sujets faisant un choc plus ou moins sérieux à la suite de l'injection. Les résultats que nous avons obtenus pour les sujets du premier groupe ne furent

guère meilleurs que pour les sujets traités par voie sous-cutanée, cependant on note une minorité de cas où la maladie semble avorter et où la guérison est rapide ; généralement le malade reste févreux, ne s'alimente pas et la suppuration demeure aussi abondante et ce n'est qu'au bout de 8 à 10 jours que l'on peut noter une régression de l'infection.

Pour les sujets du deuxième groupe, les résultats sont beaucoup plus satisfaisants, il semble vraiment que l'on intervient sur le cours de la maladie : souvent dès le lendemain et au plus tard 48 heures après le sujet est manifestement en voie d'amélioration. La température baisse rapidement, en 48 heures elle est revenue à la normale et jamais nous n'avons eu à noter de nouvelles poussées thermiques ; le jetage est plus long à se tarir, mais en 4 ou 5 jours tout symptôme morbide a disparu et le sujet peut être remis au travail.

Il est regrettable que nos expériences n'aient pu porter que sur un petit nombre de sujets, aussi nous est-il difficile de tirer une conclusion ; cependant nous pouvons nous demander s'il y a un rapport entre l'apparition d'un choc et l'avortement du processus infectieux ; à notre avis ce rapport existe.

Le choc est un processus général de défense plus général même que l'immunité. Celle-ci mène la lutte contre l'envahisseur microbien depuis la porte d'entrée jusqu'à la disparition complète, mais elle ne s'oppose seulement qu'aux germes vivants et pathogènes ; le choc, au contraire, est mis en branle par toutes les albumines à condition qu'elles soient hétérogènes.

Le choc est un syndrome physio-clinique que caractérisent :

1° Une série de perturbations neuro-vasculaires causées par l'apparition de précipités dans le sang.

2° Une tettrade symptomatologique constante ;

a) Baisse brusque de la tension liée à une vaso-dilatation profonde ;

b) Anémie et vaso-constriction périphérique ;

c) Phénomènes nerveux ;

d) Modification de la formule sanguine.

3° Des symptômes de localisation très divers : spasmes de fibres musculaires lisses, éruptions, arthralgies, catarrhes muqueux.

Le choc considéré comme élément de défense. — CORONE propose de lui donner le nom de « défense neuro-vasculaire ». D'une manière générale le domaine de la défense neuro-vasculaire est la maladie chronique dont elle modèle l'évolution. Ce qui domine toute la pathogénie de ces états chroniques est la fragilité des humeurs ; si des albumines font brusquement irruption dans le sang, la crise apparaît avec ses caractères de réaction d'élimination forcée, brutale mais salutaire. La crise laisse derrière elle des humeurs plus stables et il s'établit une période pendant laquelle le malade est moins sensible, il est selon l'expression désintoxiqué.

Si le choc n'était qu'un processus de défense dans les maladies chroniques, il serait sans grand intérêt, mais il intervient dans les maladies infectieuses aiguës, très rarement à la vérité (accès palustre, pneumonie) ; c'est que dans la majorité des cas les conditions nécessaires à l'apparition de la défense neuro-vasculaire ne sont pas réalisées.

La défense neuro-vasculaire est donc un processus très général ; agissant seule et remarquablement bien dans les maladies chroniques associée à l'immunité dans les maladies infectieuses, elle peut, si les conditions nécessaires à son déclenchement sont réalisées, provoquer des guérisons rapides et radicales, mais le plus souvent, gênant l'immunité et gênée par elle, elle ne produit que des effets médiocres.

La thérapeutique par le choc n'est pas autre chose que la reproduction ou un essai de reproduction des procédés qu'emploie la nature dans la défense neuro-vasculaire.

On sait les miracles engendrés par la production d'un choc brutal au cours d'une septicémie.

Les premiers cas rapportés l'ont été par WIDAL, ABRAMI, et BRISSAUD.

Ils ont vu des infections graves guéries d'emblée par l'injection intraveineuse du propre sérum du malade rendu fortement hétérogène. Viennent ensuite les cas de SERGENT, PRUVOST, et BORDET (guérison d'une septicémie à méningocoques), de WEILL, DUFOUT, et BERTOYE (guérison d'une méningite cérébro-spinale). Le choc protéique a été employé dans la fièvre typhoïde, dans l'infection puerpérale, dans les gonococcies en ophtalmologie. Plus récemment deux médecins coloniaux, dont THIROLIX rapporte les observations, ont usé dans la pneumonie des noirs de l'injection intraveineuse de sérum antidiphtérique ou antivenimeux. GATÉ, CUILLERET et BOYER rapportent l'observation d'un malade guéri rapidement d'une orchio-épididymite blennorragique par le choc provoqué par une injection intraveineuse faite par erreur de vaccin antigonococcique.

Enfin divers auteurs guérissent des maladies infectieuses dans lesquelles l'organisme causal est connu ou inconnu par des injections d'émulsions de bactéries contenant les protéines du groupe colityphique.

Devons-nous conclure que l'antivirus gourmeux injecté dans la veine agit seulement par le choc qu'il provoque ? De trop nombreux expérimentateurs ont démontré la spécificité des antivirus, mais il nous semble plus exact de dire que l'injection intraveineuse d'antivirus agit à la fois par son effet spécifique et par son effet de choc.

Si la thérapeutique par le choc est une thérapeutique miraculeuse parfois, il est juste de noter que la crise apparue est toujours pénible, parfois dangereuse, et nous voudrions citer ici les accidents survenus à un sujet sain à la suite de l'injection intraveineuse de 50 cc. d'antivirus et cela malgré toutes les précautions prises pour éviter une réaction trop violente (injection désensibilisante, antivirus chauffé à 37° et poussé très lentement).

« Taupin », entier, 12 ans.

27 mars, 9 heures, température : 37°4.

Injection désensibilisante intraveineuse de 5 cc. d'antivirus gourmeux. Immédiatement le sujet se couche, coliques sans gravité, évacuations alvines, dyspnée, pouls rapide. Tout rentre dans l'ordre au bout de 20 minutes.

11 h. 30 : température 37°6 ; injection intraveineuse de 50 cc. d'antivirus. Aussitôt coliques violentes, dyspnée, évacuations alvines violentes et nombreuses, pouls rapide, incomptable. Nous injectons immédiatement 5 ctgr. de sulfate d'atropine.

Ces symptômes inquiétants durent environ deux heures ; le sujet se calme, il est cependant en proie à des coliques sourdes, il demeure continuellement en décubitus latéral. Les coliques deviennent rémittentes. Température 37°7.

A 14 heures : le sujet est dans un état de prostration extrême ; muqueuses normales. Température 38° ; coliques sourdes, dyspnée. A 18 heures : température 38°4.

Le sujet reste couché, prostré, refuse tout aliment ; les coliques semblent avoir disparu.

28 mars, 8 heures : le sujet est debout depuis la veille au soir ; il est éveillé, refuse cependant de manger ; respiration accélérée, violente diarrhée ; la guérison totale est cependant escomptée. Température 38°.

18 heures : respiration beaucoup plus accélérée que le matin, saccadée ; début de paralysie de la verge. Le pronostic est grave, la mort semble prochaine ; muqueuses normales ; pouls imperceptible.

Nous faisons une injection sous-cutanée de 10 cc. d'huile camphrée et nous faisons ingérer de la teinture d'opium.

29 mars, 8 heures : température 37°7. A notre grande surprise, le sujet semble mieux, respiration plus ample et régulière, il ne s'alimente pas. Paralysie complète de la verge.

Malgré le traitement institué : mouchetures et noix vomique, cette paralysie ne rétrocede pas et le sujet, étant donné son état de maigreur et son âge, est envoyé à la boucherie quelques jours plus tard.

Cette observation était intéressante à signaler ; elle nous montre que si le choc est une réaction de défense qu'il est utile de favoriser et même de provoquer, c'est une réaction également dangereuse. Aussi, loin de préconiser l'antivirusthérapie dans le traitement de la gourme, nous pensons que cette méthode ne doit être employée que dans les cas graves où une réaction brutale et immédiate est à rechercher. Le jour où l'on connaîtra mieux les conditions d'apparition de la défense neuro-vasculaire, quand on saura mieux la provoquer, l'utiliser, on aura sans doute en elle un auxiliaire précieux dans le traitement des maladies infectieuses et de la gourme en particulier.

CONCLUSIONS

I. — BESREDKA a cherché, en ces dernières années, par une conception toute nouvelle du mécanisme de l'immunité active, à expliquer les lacunes laissées par les théories cellulaire et humorale.

II. — Si l'unanimité ne s'est pas faite sur le mécanisme de l'immunité locale, il n'en est pas moins vrai que, dans le domaine de la clinique, l'antivirusthérapie a donné des résultats inespérés.

III. — L'antivirusthérapie de la gourme de l'anasarque et de la pleuro-pneumonie contagieuse a donné, à tous les auteurs, des résultats toujours très satisfaisants.

IV. — L'injection d'antivirus chez un sujet sain produit une hyperpolynucléose et une hyperthermie très nettes ; chez le sujet malade ces modifications leucocytaire et thermique ont une amplitude beaucoup moins grande.

V. — L'antivirus gommeux semble agir par son effet spécifique et son effet de choc.

VI. — Ce choc, s'il est utile à produire, peut être, dans certains cas exceptionnels, dangereux ; aussi l'antivirusthérapie n'est à recommander que dans les

cas graves où une action immédiate, énergique, est à rechercher et elle ne deviendra un auxiliaire certain du traitement de la gourme que le jour où l'on connaîtra mieux les conditions d'apparition du choc et la manière de l'utiliser.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de la Thèse,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer,

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAVI-MOGHADAM. — Essai de vaccination contre le streptocoque gourmeux. *Thèse de Toulouse*, 1928.
- ALDERSHOFF. — Recherches « in vitro » concernant la nature de l'antivirus de Besredka. *Nederl. tijdschr. v. gen.*, 1929, t. LXXIII.
- AUBLIN. — Leucocytoses du cheval. *Thèse de Paris*, 1932.
- BESREDKA. — Vaccination par voie cutanée. Charbon. Cuti-infection. Cuti-vaccination. Cuti-immunité. *A. I. P.*, 1921, p. 428.
- Immunité locale. Pansements spécifiques. Masson, édit., 1925.
- Antivirusthérapie. Masson, édit., 1930.
- BLISTEIN. — Recherches sur les facteurs qui inhibent la prolifération microbienne « in vitro ». *Ann. de Médec.*, 1931, t. XXX, p. 262.
- BOBROFF. — Essai de vaccination préventive des chevaux au moyen de l'antivirus gourmeux. *B. I. P.*, 1929, p. 1082.
- BOËZ. — Les théories physico-chimiques de l'immunité. *Biologie Médicale*, 1930, vol. XX, p. 231.
- BORDET. — Les aspects actuels du problème de l'immunité. *Bruxelles Médical*, 1927.
- BOUCHET (père) et BOUCHET (André). — Note sur l'emploi d'un antivirus streptococcique dans la gourme. *Bull. Acad. Vét.*, 1929, t. II, p. 209.
- BOUSSIGUIGNE. — Contribution au traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval par le néosalvarsan et l'antivirus. *B. I. P.*, 1929, p. 1081.
- BRUMBLEK. — Ueber die wirksamkeit des antivirus Besredka in tier korper. *Wiener, Klin. Woch*, 1927, p. 1353.

- CERNOVSKY. — Importance des traitements thérapeutiques dans la mammites des vaches. *Rev. path. comp.*, déc. 1928.
- CHAILLLOT. — Le traitement par les antivirus des affections à streptocoques et à staphylocoques des animaux. *Rev. path. comp.*, 1929, p. 391.
- Les antivirus et leur application au traitement des affections à streptocoques et à staphylocoques des animaux. *Thèse de Paris*, 1930.
- Etude « in vitro » sur l'antivirus staphylococcique. *C. R. S. B.*, 1930, t. CIII, p. 122.
- Etude « in vitro » sur les antivirus. *C. R. S. B.*, 1930, t. CIII, p. 206.
- CHIKHANOFF. — Contribution à l'étude de la spécificité des antivirus. *C. R. S. B.*, 1928, t. XCVIII, p. 281.
- CLAVERIE. — Au sujet du charbon bactérien et de la vaccination par la voie intradermique en Guinée française. *Bull. Soc. path. exot.*, 1926, t. XIX.
- CORONE. — Une fonction antixénique mal connue : la défense neuro-vasculaire de l'organisme. *Prat. Méd. franç.*, 1932, p. 307.
- DAUVOIS. — Inocuité de la vaccination intradermique en un temps contre la fièvre charbonneuse. *Rev. gén. Méd. vét.*, 1928, t. XXXVII, p. 68.
- DELPY. — L'infection charbonneuse et la vaccination en un temps avec les vaccins pasteurien en Guinée française. *Bull. Soc. path. exot.*, 1926, p. 498.
- FRANKE. — Etudes sur les variations des globules blancs dans les maladies infectieuses les plus courantes du cheval. *Inang. Dissert. u. Monatsch. f. prakt. Thkd.*, 1908.
- GASSE. — Modifications des globules blancs lors des affections chirurgicales du cheval, en particulier en cas d'infection purulente. *Inang. Dissert. u. Monatsch. f. prakt. Thkd.*, 1908.
- GATÉ, CUILLERET et BOYER. — Action thérapeutique remarquable d'une injection de vaccin antistaphylococcique, faite par erreur dans une orchite épithymite blennorragique. *Réunion de dermatologie de Lyon*, 26 novembre 1931.

- GERLACH et KRALICEK. — Über die anwendung von Kulturfiltraten (Antivirus nach Besredka), in der veterinärmedizin. *D. T. W.*, 1927, t. XXXV, p. 331.
- GOURVITCH. — De l'emploi de l'antivirus Besredka dans le traitement de la pleuro-pneumonie contagieuse du cheval. *C. R. S. B.*, 1928, t. IC, p. 368.
- GOURVITCH et BLOCH. — Etiologie des angines du cheval et traitement par l'antivirus streptococcique. *C. R. S. B.*, 1927, t. XCVI, p. 683.
- GOUZARCHEK-GLARNER. — Etude « in vitro » des anti-virus. *C. R. S. B.*, 1929, t. CII, p. 911.
- GRATIA. — Production d'anticorps dans la cuti-immunité anticharbonneuse *C. R. S. B.*, 1924, t. XCI, p. 795.
- GRATIA et RHODES. — Production d'anticorps bactériolytiques et hémolytiques par la voie cutanée. *C. R. S. B.*, 1924, t. XCI, p. 797.
- GRYSEZ et GERNEZ. — Production d'hémolysines par injection intradermique de globules rouges. *C. R. S. B.*, 1923, t. XIC, p. 555.
- JAGIC. — Valeur diagnostique de la morphologie sanguine, d'après *Jahresbericht.*, 1928.
- KANDIBA et SADOWSKY. — Immunisation locale du poulain contre le streptocoque. *C. R. S. B.*, 1929, t. C, p. 561.
- LAVAL. — Contribution à l'étude des antivirus « in vitro ». *C. R. S. B.*, 1928, t. XCVIII, p. 7.
- LEHNDORF et BRUMLEK. — Studien über das antivirus. *Wiener. Klin. Wach.*, 1927, p. 483.
- LOUROS et GÆSSLER. — *Centralbl. f. Bakter, I. Origen*, 1927, t. CIV, p. 356.
- LUMIÈRE. — Sur le mécanisme du choc. *La Vie Médicale*, 1931, p. 1161.
- Immunité humorale acquise et flocculation. *Presse Méd.*, 1932, p. 139.
- MEYER. — Contribution à la pathologie comparée du sang. *Inang. diss. Iéna*, 1905.
- NESENI. — Teneur en hémoglobine et corpuscules du sang chez les chevaux sains et malades et plus spécialement dans la morve et la cachexie. *Ann. de Méd. vét.*, 1922, p. 78.

- NEVODOFF. — Des vaccinations anticharbonneuses en masse d'après le procédé de Besredka par la voie intracutanée. *C. R. S. B.*, 1926, t. XCIV, p. 170.
- NICOLAS. — Prévention et traitement des infections oculaires des animaux de l'armée du Levant par les bouillons-vaccins de staphylocoques et de streptocoques associés *A. I. P.*, 1926, p. 1075.
- NICOLAS. — Intradermovaccination anticharbonneuse en deux temps des chevaux et mulets de l'armée française du Levant en 1925. *C. R. S. B.*, 1926, t. XCIV, p. 336.
- NICOLLE et BOQUET. — Eléments de microbiologie générale et d'immunologie. Doin, édit., 1924.
- NOCARD et LECLAINCHE. — Les maladies microbiennes des animaux. Masson, édit., 1896.
- PANISSET (M.). — Le système réticulo-endothélial. *Rev. gén. de Méd. vét.*, 1928, p. 364.
- PANISSET et GOLDENBERG. — Les idées modernes sur la vaccinothérapie. *Rec. Méd. vét.*, 1924, t. C, p. 659.
- PANISSET et VERGE. — L'immunité dans la diphtérie aviaire. *Rec. Méd. vét.*, 1924, t. C, p. 494.
- « Protein Shock and intravenous vaccine therapy. *Therapeutic Gazette*, 1920, p. 148.
- RENAUX. — Le problème de l'immunité locale. *Bruxelles Médical*, 1928, p. 1438.
- Sur l'antivirus staphylococcique. *C. R. S. B.*, 1930, t. CIV, p. 129.
- SADOWSKY. — De la vaccination des infections à staphylocoques et à streptocoques chez le cheval au moyen du bouillon-vaccin Besredka. *C. R. S. B.*, 1926, t. XCIV, p. 1137.
- De la vaccination de la gourme et des suppurations chez le cheval par les antivirus de Besredka. *C. R. S. B.*, 1926, t. XCV, p. 1422.
- Nouvelles observations sur l'emploi de l'antivirus streptococcique dans l'anasarque du cheval. *C. R. S. B.*, 1927, t. XCVII, p. 1452.
- Essais d'immunisation des poulains contre la gourme au moyen de la toxine strepto-gourmeuse. *C. R. S. B.*, 1929, t. CII, p. 1019.

- De la vaccinothérapie des infections à streptocoques et staphylocoques chez le cheval au moyen des antiviruses Besredka. *C. R. S. B.*, 1930, t. CII.
- SVETKOFF et VELLER. — De l'antivirus gourmeux et de son application dans le traitement des chevaux atteints de gourme. *C. R. S. B.*, 1926, t. XCIV, p. 1191.
- TOUMANOFF. — Les antiviruses et leurs applications. *B. I. P.*, 1929, p. 1082.
- TZEKHNOWITZER, GOLDENBERG et TZOUVERKALOV. — Contribution à l'étude des antiviruses « in vitro ». *C. R. S. B.*, 1928, t. XCVIII, p. 428.
- URBAIN. — Le traitement par les antiviruses des affections à staphylocoques et à streptocoques de l'homme et des animaux. *Compte rendu des Journées médicales et vétérinaires marocaines*, 1928, p. 56.
- VELU. — Vaccination contre le charbon bactérien par inoculation intradermique en un temps. *A. I. P.*, 1927, t. XLI, p. 615.
- VERGE. — Les méthodes nouvelles d'immunisation. *Rec. Méd. vét.*, 1929, t. CV, p. 634.
- WIENDIECK. — Etude des leucocytoses chez les chevaux sains et atteints de pneumonie. *Inaug. diss. und archiv. für Thierheilkunde*, 1906.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Principe de l'immunité locale	9
— <i>II.</i> — Les antivirus	19
— <i>III.</i> — Immunité locale et antivirusthérapie	25

DEUXIÈME PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Historique	35
— <i>II.</i> — Préparation de l'antivirus gourmeux	41
— <i>III.</i> — Modalités de l'emploi des antivirus dans le traitement de la gourme.....	43
— <i>IV.</i> — Action des antivirus sur la formule leucocytaire	45
— <i>V.</i> — Observations personnelles	57
— <i>VI.</i> — Résultats de l'antivirusthérapie de la gourme	63
Conclusions	69
Bibliographie	71

